

CERTIFICATE OF ACCURACY

STATE OF NEW YORK)

SS:

COUNTY OF KINGS)

This is to certify that the attached document:

**Patent for the Invention No. 2199525 issued to Schwartz Pharma AG by
The Russian Agency on Patents and Trademarks on 05/11/1999 in
Moscow, Russia**

is, to the best of my knowledge and belief, a true, complete, and accurate
translation from the Russian language into the English language.


Guillermo Astigarraga

Sworn to and subscribed before me

this 2nd day of October 2008


Notary Public

LORRAINE C. SMITH
NOTARY PUBLIC, State of New York
No. 018M5168573
Qualified in Kings County
(Commission Expires March 12, 2011)

RUSSIAN FEDERATION

[State emblem]

PATENT

For the Invention

No. 2199525

Pursuant to the Patent Statute of the Russian Federation enacted on October 14, 1992, The Russian Agency on Patents and Trademarks has issued this patent for the following invention:

**NOVEL DERIVATES of 3,3-DIPHENYLPROPYLAMINES, METHODS
(VARIANTS) OF OBTAINING THEREOF, AND THE PHARMACEUTICAL
COMPOSITION THAT CONTAINS THEM**

Patent holder(s):

SCHWARTZ PHARMA AG (DE)

As per the application No. 2000125813, receipt date: 05/11/1999

Priority date: 05/12/1998

Authors of the invention:

Klaus MEZE (DE), Bengt SPARF (SE)

This Patent is valid throughout the entire territory of the Russian Federation for the period of 20 years, beginning on **May 11, 1999**, on condition that the duties ensuring its validity are paid on time.

Registered in the State register of inventions of the Russian Federation

City of Moscow, February 27, 2003

General Director [signature affixed] *A. D. Korchagin*

[Raised seal affixed]

[State emblem]

(19) RU (11) 2199525 (13) C2

(51) 7 C 07 C 217/62, 217/48,
219/22, 271/08, C 07 D 321/10,
A 61 K 31/135, 31/325,
A 61 P 13/10

RUSSIAN AGENCY ON PATENTS AND TRADEMARKS

(12) DESCRIPTION OF INVENTION

To The Russian Federation patent

1

(21) 2000125813/04 (22).05.11.1999
(24) 05.11.1999
(31) 98108608.5
(32) 05.12.1998
(33) EP
(46) 02.27.2003 Bull. No. 6
(85) 12.12.2000
(86) PCT/EP 99/03212 (05.11.1999)
(87) PCT/WO 99/58478 (11.18.1999)
(72) Klaus MEZE (DE), Bengt SPARF (SE)
(71) (73) SCHWARTZ PHARMA AG (DE)
(74) Aleksandr Viktorovich Polikarpov
(56) WO 9411337 A, 05.26.1994. WO 8906644 A, 07.27.1989. RU 95104934 A1, 04.10.1997.

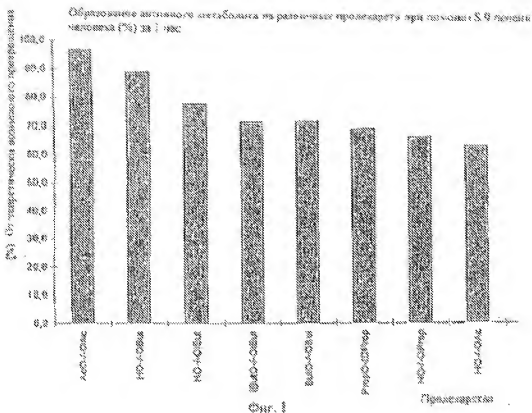
Address for correspondence: 193036, Saint-Petersburg, P.O. Box 24, "NEVINPAT,"
patent counsel A. V. Polikarpov, reg. No. 0009.

2

(54) NOVEL DERIVATES of 3,3-DIPHENYLPROPYLAMINES, METHODS (VARIANTS) OF OBTAINING THEREOF, AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THEM

(57) Described are the derivatives of 3,3-diphenyl-propylamines of the general formulas I and VII¹, whereby R and R¹ are independently selected from hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₁₀ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylcarbonyl, C₁-C₆ alkoxy carbonyl, substituted and non-substituted benzene, etc.; X comprises a tertiary amino group; Y and Z independently comprise an ordinary connection between the (CH₂)_n group and the carbonyl group, O, S, or NH; A comprises hydrogen (¹H) or deuterium (²H); n is a number from 0 to 12, and their salts with physiologically acceptable acids, their free bases, methods [sentence not finished]

RU
2199525
C2



[The chart's title] Formation of an active metabolite from various prodrugs with the help of the human liver's S 9 (%) during 1 hour

[The chart's vertical axis] [%] From a theoretically possible conversion

[The words at the bottom of the chart] Fig 1. Prodrugs

[The number to the left of the chart]

Examples of pharmaceutical compositions as per the invention

The active ingredient: 2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenyl ester (\pm)-isobutyric acid (SPM 907).

Example 1

Preparation of tablets

Ingredients	mg/tablet
1. SPM 907	2.0
2. Microcrystalline cellulose (Avicel PH 102)	46.0
3. Hydroxypropylmethylcellulose 2208 USP (US pharmacopeia) (Methocel K4M)	15.0
4. Calcium hydrophosphate	10.5
5. Corn starch	15.0
6. Talcum USP (US pharmacopeia)	10.0
7. Colloidal silicon dioxide	0.5
8. Magnesium stearate	<u>1.0</u>
	100.0

The starting components are weighed and sifted. The active ingredient (1) is mixed with the starting components (2)-(7) for 30 minutes. Magnesium stearate (8) is added to the obtained mixture, and the mixing is repeated for 15 minutes. The resultant mixture is pressed into tablets.

Thereafter, the tablets are cleaned from dust. If necessary, tablets can be subjected to film coating.

The prepared tablets are packaged.

Example 2

Preparation of capsules

Ingredients	mg/capsule
1. SPM 907	2.0
2. Lactose (fast flow lactose)	190.0

3. Corn starch	21.0
4. Talcum USP (US pharmacopeia)	15.0
5. Magnesium stearate	<u>2.0</u>
	230.0

The starting components are weighed and sifted. The active ingredient (1) is mixed with the starting components (2) and (3) for 30 minutes and pulverized. The obtained mixture is mixed with components (4) and (5) for 15 minutes. Thereafter, the obtained mixture is used to fill hard gelatin capsules of a suitable size, which are then appropriately packaged.

Preparation of adhesive patches containing the active ingredient
(TTS = transdermal therapeutic system)

The following is placed into a beaker:

9.71 g Eudragit RS 100 (= poly(ethylacrylate, methylmethacrylate, trimethylammoniaethylmethacrylate-chloride) with a molar ratio of monomer units 1:2:0.1;

4.76 g tributylcitrate, and

2.50 g 2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenyl ester (\pm)-isobutyric acid (SPM 907)
and dissolved in 32.00 g ethylacetate, with mixing.

The prepared polymer solution is spread using a spatula, onto a detachable polyester film (carrier film) siliconized on both sides and sputtered with aluminum, whose thickness is approximately 100 micrometers, and then dried for 30 minutes at 45°C in a chamber dryer with air circulation so that a polymer film containing SPM 907 is formed whose weight per unit of surface equals 125 g/m². Thereafter, this film is covered with a polyester film (covering film) whose thickness is approximately 19 micrometers. From thusly obtained 3-layer synthesized layered material comprising a detachable protective film, polymer film containing the active ingredient, and the covering film, 5 cm² TTS patches are stamped.

A) Flow measurements in vitro

aa) Measurements of flow through mouse skin

TTS with a carved surface of 2.55 cm² is fixed, in a horizontal diffusion cell, onto the horny skin layer in the abdomen and back areas of nude mice. Immediately thereafter, an acceptor chamber of the said cell is filled with phosphate buffer solution (0.066 M) maintained at 32°C, pH=6.2, free of air bubbles, and the freed medium is thermo-stabilized at 32±0.5°C.

During sample collection (after 3, 6, 24, 30, 48, 54, and 72 hours) the freed medium is replaced with a fresh medium thermo-stabilized at 32±0.5°C.

bb) Measurements of flow through human skin

The testing was conducted in a flow-through cell according to the methodology described by Tiemesen (Harry L.G.M. Thiemessen et al., Acta Pharm. Technol. 34 (1998), 99-101), on a freshly dissected human skin whose thickness was approximately 200 micrometers, placed on a silicon membrane from the external acceptor surface (acceptor environment: phosphate buffer solution (0.066 M), pH=6.2, thermo-stabilized at $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$).

Sample collection was performed after 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69, and 72 hours.

While testing for the ability to penetrate human and mouse skin, the SPM 907 – base content in the freed, i.e. acceptor medium, was determined by HPLC using the following conditions:

Stationary phase: C_8 -converted phase, 3.9×150 mm, 5 micrometers; column temperature: room temperature;

Eluent: a mixture of sodium orthophosphate buffering solution (0.05 M), pH=3.0 and acetonitrile at the ratio 700:300 v/v;

UV detection at 220 nm;

Flow speed: 1.2 ml/min;

Volume increments introduced: 50 microliters at 15°C .

B) Experimental results are shown in Table 2.

Table 2

Flow speed of SPM 907 – base through dissected skin samples

	SPM 907 – base content [% of mass]	Settled flow speed [micrograms/cm ² hr]	Average cumulative flow [micrograms/cm ²] after		
			24 hrs	48 hrs	72 hrs
Mouse skin (n=4)	15.0	17.9	464.2	794.5	931.6
Human skin (n=4)	15.0	21.2	149.1	514.4	872.2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2199525

Российским агентством по патентам и товарным знакам на основании Патентного закона Российской Федерации, введенного в действие 14 октября 1992 года, выдан настоящий патент на изобретение

**НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 3,3-ДИФЕНИЛПРОПИЛАМИНОВ,
СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ (ВАРИАНТЫ) И СОДЕРЖАЩАЯ ИХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ**

Патентообладатель(и):

ШВАРЦ ФАРМА АГ (DE)

по заявке № 2000125813, дата поступления: 11.05.1999

Приоритет от 12.05.1998

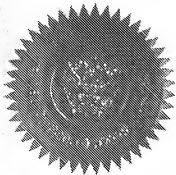
Автор(ы) изобретения:

МЕРЗ Клаус (DE), СНАРФ Ботти (SE)

Патент действует на всей территории Российской Федерации в течение 20 лет с 11 мая 1999 г. при условии своевременной уплаты пошлины за поддержание патента в силе

Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации

г. Москва, 27 февраля 2003 г.



Генеральный директор

А.В. Коркин
А.В. Коркин



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРИЩЕМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Российской Федерации

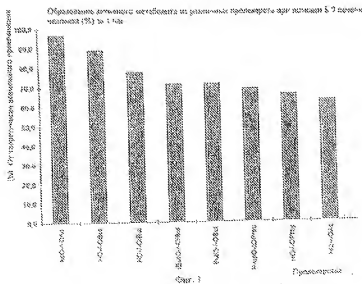
(19) **RU** (11) **2199525** (13) **C2**

(51) **7 C 07 C 217/62, 217/48,
219/22, 271/08, C 07 D 321/10,
A 61 K 31/135, 31/325,
A 61 P 13/10**

(21) 2000125813/04 (22) 11.05.1999
(24) 11.05.1999
(31) 98108608.5
(32) 12.05.1998
(33) EP
(46) 27.02.2003 Бюл. № 6
(85) 12.12.2000
(86) РСТ/ЕР 99/03212 (11.05.1999)
(87) РСТ/ВО 99/58478 (18.11.1999)
(72) МЕЗЕ Клаус (DE), СПАРФ Бенгт (SE)
(71) (73) ШВАРЦ ФАРМА АГ (DE)
(74) Подикартов Александр Викторович
(56) WO 9411337 A, 26.05.1994, WO
8906644 A, 27.07.1989, RU 95104934 A1,
19.04.1997.
Адрес для переписки: 193036, Санкт-Петербург,
а/я 24, "НЕВИНПАТ", пат. пов.
А.В.Подикартову, рег.№ 0009

(54) НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 3,3-ДИФЕНИЛПРОПИЛАМИНОВ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ (ВАРИАНТЫ) И СОДЕРЖАЩАЯ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Описываются производные 3,3-дифенилпропиламина общих формул I и V¹, где R и R¹ независимо выбраны из водорода, C₁-Салкила, C₂-Салкилсалила, C₁-Салкилкарбонила, C₁-Салкилсалилкарбонила, замещенного или незамещенного бензола и др., X представляет собой третичную аминогруппу, Y и Z независимо представляют собой одинарную связь между (CH₂)_n группой и карбонильной группой, O, S или NH, A представляет собой водород (²H) или дейтерий (²D), n является числом от 0 до 12, и из соли с физиологически приемлемыми кислотами, их свободные основания, способы



C2

2199525

RU

RU

2199525

C2

Примеры фармацевтических композиций по изобретению

Действующее вещество: 2-(3-диизопропиламино-1-фенил-пропил)-4-гидроксиметилфениловый эфир (±)-изомасляной кислоты (SPM 907)

Пример 1

Приготовление таблеток

Ингредиенты		мг/таблетку
1. SPM 907		2,0
2. Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)		48,0
3. Гидроксипропилметилцеллюлоза (фармакопей США) (Methocel K4M)	2208 USP	15,0
4. Гидрофосфат кальция		10,5
5. Кукурузный крахмал		15,0
6. Тальк USP (фармакопей США)		10,0
7. Коллоидный диоксид кремния		0,5
8. Стеарат магния		<u>1,0</u>
		100,0

Исходные компоненты отвешивают и затем присеивают. Действующее вещество (1) перемешивают с исходными компонентами (2) – (7) в течение 30 минут. К полученной смеси добавляют стеарат магния (8) и перемешивают еще раз в течение 15 минут. Результирующую смесь прессуют в таблетки.

Затем таблетки очищают от пыли. При необходимости на таблетки может быть нанесено пленочное покрытие.

Полученные таблетки упаковывают.

Пример 2

Приготовление капсул

Ингредиенты		мг/капсулу
1. SPM 907		2,0
2. Лактоза (лактоза fast flow)		190,0

171	2199525	172
3. Кукурузный крахмал		21,0
4. Тальк USP (фармакопея США)		15,0
5. Стеарат магния		<u>2,0</u>
		230,0

Исходные компоненты отвешивают и затем просеивают. Действующее вещество (1) перемешивают с исходными компонентами (2) и (3) в течение 30 минут и затем измельчают. Полученную смесь перемешивают с компонентами (4) и (5) в течение 15 минут. Затем полученной смесью заполняют твердые желатиновые капсулы подходящего размера, которые затем упаковывают надлежащим образом.

Приготовление пластырей, содержащих действующее вещество
(ТТС = трансдермальная терапевтическая система)

В химический стакан вносят:

9,71 г Eudragit RS 100 (= поли(этилакрилат, метилметакрилат, триметиламмонийэтилметакрилат-хлорид) с молярным соотношением мономерных звеньев 1:2:0,1;

4,76 г трибутилцитрата и

2,50 г (±)-изомасляной кислоты 2-(3-диизопропиламино-1-фенил-пропил-4-гидроксиметилфенилового эфира (SPM 907)

и растворяют в 32,00 г этилацетата при перемешивании.

Приготовленный полимерный раствор намазывают с помощью скребка на отделяемую полиэфирную пленку (пленка-носитель) толщиной примерно 100 мкм, силиконизированную с обеих сторон и с алюминиевым напылением, и сушат в течение 30 минут при 45°C в камерной сушилке с циркуляцией воздуха, так что образуется полимерная пленка, содержащая SPM 907, имеющая вес на единицу поверхности, равный 125 г/м². Затем эту пленку покрывают полиэфирной пленкой (покрывающая пленка) толщиной примерно 10 мкм. Из образованного таким образом 3-слойного синтезированного слоистого материала, состоящего из отделяемой защитной пленки, полимерной пленки, содержащей действующее вещество, и покрывающей пленки, штампуют ТТС размером 5 см².

А) Измерения потоков *in vitro*

аа) Измерения потоков через мышиную кожу

ТТС с вырезанной поверхностью 2,55 см² фиксируют в горизонтальной диффузионной ячейке на роговой слой кожи живота и спины бесшерстных мышей. Непосредственно после этого наполняют акцепторную камеру указанной ячейки фосфатным буферным раствором (0,066 М), поддерживаемым при 32°C, pH=6,2, свободным от пузырьков воздуха, и высвобождаемую среду термостатируют при 32 ± 0,5 °C.

Во время отбора проб (через 3, 6, 24, 30, 48, 54 и 72 часов) высвобождаемую среду заменяют на свежую среду, термостатируемую при 32 ± 0,5 °C.

6б) Измерения потоков через кожу человека

Испытание проводили в проточной ячейке согласно методике, описанной Thiemeßen (Haupt L.G.M. Thiemeßen et al., Acta Pharm. Technol. 34 (1998), 99-101), на свежепрепарированной человеческой коже толщиной примерно 200 мкм, которую накладывали на силиконовую мембрану с внешней акцепторной стороны (акцепторная среда: фосфатный буферный раствор (0,066 M), pH 6,2; термостатируемая при $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$).

Отбор проб осуществляли через 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69 и 72 часа.

Содержание SPM 907 - основания в высвобождаемой, то есть акцепторной, среде при тестировании на способность проникать через человеческую и мышиную кожу определяли посредством ВЭЖХ при следующих условиях:

Неподвижная фаза: C_{18} -обращенная фаза, $3,9 \times 150$ мм, 5 мкм; Температура колонки: комнатная температура;

Элюент: смесь буферного раствора ортофосфата натрия (0,05 моль), pH 3,0, и ацетонитрила в соотношении 700:300 об/об;

УФ детектирование при 220 нм;

Скорость протекания: 1,2 мл/мин;

Объемы введения: 50 мкл при 15°C .

Б) Результаты исследований представлены в Таблице 2.

Таблица 2

Скорости потоков SPM 907 — основания через вырезанные препараты кожи

	Содержание SPM 907 — основания [масс. %]	Установившаяся скорость потока [мкг/см ² час]	Средний кумулятивный поток [мкг/см ²] через		
			24 часа	48 часов	72 часа
Мышинная кожа (n=4)	15,0	17,9	464,2	794,5	931,6
Человеческая кожа (n=4)	15,0	21,2	149,1	514,4	872,2